

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

insufficiency of immunity T-system which is manifested in authentic reduction of relative and absolute quantity of T-lymphocytes and their proliferative activity, changes in phagocytic immunity link, dysimmunoglobulinaemy and increase in a level of the circulation immunity complex while at patients

with the limited tubercular processes only some changes in a condition of system immunity are marked.

Key words: *pulmonary tuberculosis, immunological reactivity.*

© Яшина Л.О., Скороходова Н.О., Черенько С.О., Шпак О.І., 2008
УДК 616.24-002.5-021.3:616-097-07

Л.О. Яшина, Н.О. Скороходова, С.О. Черенько, О.І. Шпак

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ Т-ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЗМИВУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ І НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти,
Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, Київ

У 20 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з негативним мазком харкотиння, у 20 осіб з негоспітальною пневмонією та в 10 здорових добровольців визначали фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-2 (IL-2), 4, 6 та IFN- γ у крові та бронхоальвеолярному змиві (БАЗ). Вміст прозапальних цитокінів (крім IFN- γ) в БАЗ, узятото з ураженої сторони, вищий, ніж у крові хворих як на туберкульоз легень, так і з пневмонією. Цитокіновий профіль Т-лімфоцитів периферичної крові та БАЗ у хворих на туберкульоз і негоспітальну пневмонію розрізняється, що може використовуватися як диференційно-діагностичний критерій. Для хворих з негоспітальною пневмонією характерне значне підвищення рівня цитокінів Th2 лімфоцитів IL-6 і IL-4, тоді як для хворих на туберкульоз – значне підвищення (особливо в БАЗ) цитокінів Th1 лімфоцитів TNF- α та IL-2.

Ключові слова: *туберкульоз легень, негоспітальна пневмонія, цитокіни.*

Необхідність у проведенні диференційного діагнозу між пневмонією й туберкульозом легень виникає в 40 % хворих при негативному мазку харкотиння за Цілем-Нільсоном. Найбільші труднощі виникають при диференційній діагностиці туберкульозу з негативним мазком харкотиння та негоспітальної пневмонії, особливо з атипичним і зтяжним її перебігом [1, 2]. Незважаючи на ве-

ликий перелік обстежень, у тому числі й пункційну трансторакальну/трансbronхіальну біопсію, надійних методів диференційної діагностики цих захворювань немає [3]. Як правило, використовують певний комплекс обстежень, з яких увагу привертає імунологічне дослідження, оскільки для туберкульозу характерний особливий імунопатогенез [4]. На сьогодні добре вивчені особливості системного імунітету у хворих на туберкульоз і негоспітальну пневмонію, але питання регуляції цитокінів Т-лімфоцитами периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву при цих захворюваннях висвітлені недостатньо [4, 5]. Досліджено, що цитокіни можуть бути маркерами тяжкості захворювання, але не відомо чи можливо цитокіновий профіль враховувати при диференційному діагнозі туберкульозу легень і пневмонії [4]. Не вивчався і не порівнювався вміст прозапальних та антизапальних цитокінів у крові та альвеолярному лаважі, узятото з місця ураження, у хворих на туберкульоз і пневмонію.

Метою дослідження було вивчення цитокінового профілю Т-лімфоцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву у хворих на туберкульоз і негоспітальну пневмонію та визначення імунологічних критеріїв, які могли б використовуватися для диференційного діагнозу цих захворювань.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

У дослідження було включено 20 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень з негативним мазком харкотиння, 20 хворих з негоспітальною зтяжною пневмонією та 10 здорових волонтерів.

Серед хворих на туберкульоз жінок було 14 (70,0 %), чоловіків – 6 (30,0 %), з пневмонією – відповідно 12 (60,0 %) та 8 (40,0 %), волонтерів – відповідно 7 (70 %) і 3 (30 %). Вік хворих на туберкульоз становив ($33,7 \pm 2,7$) року, з пневмонією – ($38,2 \pm 4,2$), здорових – ($35,7 \pm 4,2$) року. Визначали рівні цитокінів TNF- α , IL-2, -4, -6 та IFN- γ у крові та БАЗ із ураженої ділянки легень. Вміст цитокінів у БАЗ розраховували на одиницю білка БАЗ.

Визначення TNF- α , IL-2, -4, -6 та IFN- γ у крові, БАЗ проводили за допомогою стандартних комерційних наборів для прямого імуноферментного аналізу компанії «ДРГ Біомедикал» (Санкт-Петербург). За стандарт для порівняння служили TNF- α , IL-2, -4, -6 та IFN- γ відомої концентрації, які входили в набір реагентів.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на туберкульоз легень рівень TFN- α у крові в 10 разів перевищував кількість цього цитокіну у здорових волонтерів, а у пацієнтів з пневмонією його кількість в крові була вдвічі меншою, ніж у хворих на туберкульоз (табл. 1). Вміст TFN- α в БАЗ як у хворих на туберкульоз, так і на пневмонію був більшим, ніж у крові, але у пацієнтів з пневмонією також визначались суттєво нижчі рівні цього цитокіну (в 3 рази), ніж у хворих на туберкульоз. Збільшення кількості цитокіну в БАЗ порівняно з кров'ю було характерно й для IL-6, але його рівень як у крові, так і особливо в БАЗ був суттєво вищим при пневмонії, ніж при туберкульозі (відповідно в 2 і 3 рази). У хворих на туберкульоз визначено чотириразове збільшення кількості IL-2 в БАЗ порівняно з кров'ю, тоді як у пацієнтів з пневмонією рівень цього цитокіну як у крові, так і в БАЗ був суттєво нижчим, ніж у хворих на туберкульоз.

Таблиця 1

Рівні цитокінів у периферичній крові та БАЗ хворих на туберкульоз, негоспітальну пневмонію та здорових волонтерів, пг/мл

Показник		Хворі на туберкульоз	Хворі на пневмонію	Здорові особи	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
TFN- α	кров	96,9 \pm 12,1	43,4 \pm 7,8	10,6 \pm 1,9	<0,05	<0,05	<0,05
	БАЗ	385,1 \pm 50,5*	130,8 \pm 38,8*	28,5 \pm 5,4*	<0,05	<0,05	<0,05
IFN- γ	кров	9,4 \pm 3,7	4,4 \pm 1,1	2,1 \pm 0,4	<0,05	<0,05	>0,05
	БАЗ	5,3 \pm 1,8	4,6 \pm 1,4	4,2 \pm 1,3	>0,05	>0,05	>0,05
IL-6	кров	34,9 \pm 2,5	69,1 \pm 12,7	0,8 \pm 0,2	<0,05	<0,05	<0,05
	БАЗ	56,8 \pm 9,2*	160,3 \pm 38,3*	0,9 \pm 0,3	<0,05	<0,05	<0,05
IL-4	кров	8,80 \pm 1,80	41,90 \pm 6,40	0,10 \pm 0,01	< 0,05	<0,05	<0,05
	БАЗ	6,70 \pm 3,00	7,80 \pm 1,90*	0,40 \pm 0,01	<0,05	<0,05	>0,05
IL-2	кров	21,2 \pm 4,3	11,5 \pm 1,5	1,3 \pm 0,3	<0,05	<0,05	<0,05
	БАЗ	85,1 \pm 16,7*	12,2 \pm 3,4	1,6 \pm 0,2	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. * – рівень показника у БАЗ вірогідно відрізняється від такого у крові (P<0,05).

Кількість IFN- γ у крові і БАЗ хворих на туберкульоз і пневмонію не відрізнялась і була більшою, ніж у здорових осіб.

Вірогідна відмінність між хворими на туберкульоз і пневмонію виявлена за вмістом IL-4 у крові. У хворих з пневмонією кількість цього цитокіну в крові була в 4,6 раза більшою, ніж у хворих на туберкульоз, тоді як в БАЗ рівні цього цитокіну вірогідно не відрізнялись.

Отже, кількість прозапальних цитокінів TFN- α , IL-6, IL-2 у БАЗ хворих на туберкульоз була суттєво вищою, ніж у крові. При пневмонії в БАЗ визначали вірогідно вищий рівень TFN- α , IL-6 і нижчий рівень IL-4, ніж у крові.

Співвідношення кількості TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2 у крові хворих на туберкульоз порівняно зі здоровими склало відповідно 9,1; 4,4; 43,6; 88,0; 16,3, а у хворих з пневмонією порівняно зі здоровими – 4,6; 2,2; 86,3; 419,0; 8,8. Отже, для хворих на туберкульоз характерне значніше збільшення кількості TNF- α та IL-2, ніж у хворих з пневмонією, а для хворих з пневмонією – суттєвіше збільшення IL-6, IL-4, ніж у хворих на туберкульоз.

Співвідношення кількості TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2 у БАЗ хворих на туберкульоз порівняно зі здоровими було таке: 13,5; 2,1; 63,1; 16,7; 53,2, а у хворих з пневмонією порівняно зі здоровими – 4,5; 2,2; 178,1; 19,5; 7,2. Таким чином, у хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рих на туберкульоз в БАЗ визначається значніше підвищення TNF- α та IL-2 (так само, як і крові), ніж у хворих з пневмонією, а при пневмонії – суттєвіше підвищення рівня IL-6, ніж у хворих на туберкульоз.

Висновки

1. Вміст прозапальних цитокінів (крім IFN- γ) в БАЗ, узятото з ураженої сторони, вищий, ніж у крові хворих на туберкульоз легень і пневмонію.

2. Цитокіновий профіль Т-лімфоцитів периферичної крові та БАЗ при туберкульозі та негоспітальній пневмонії розрізняється, що може використовуватися як диференційно-діагностичний критерій. Для хворих з негоспітальною пневмонією характерне значне підвищення цитокінів Th2-лімфоцитів (ранніх медіаторів) – IL-6 IL-4, тоді як для хворих на туберкульоз – значне підвищення (особливо в БАЗ) цитокінів Th1-лімфоцитів, причетних до формування туберкульозної гранульоми – TNF- α та IL-2.

Література

1. Дитятков А.Е., Митина Л.М., Григорьев Ю.Г. и др. Пневмония у больных противотуберкулезного диспансера // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 23-26.
2. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – № 3. – С. 7-10.
3. Unver E., Yilmaz A., Aksoy F. et al. Does needle size affect diagnostic yield of transthoracic needle biopsy in pulmonary lesions? Comparison of 18-, 22- and 25-gauge needles in surgical specimens // Respirology. – 2006. – V. 11. – P. 648–651.
4. Kaufmann S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – V. 61, Suppl. 2. – P. 54-58.

5. Kuznetsov V.P., Markelova E.V., Silich E.V. et al. Dynamics of cytokines and role of immunocorrection in nosocomial pneumonia // Russ. J. Immunol. – 2002. – V. 7, N 2. – P. 151-160.

CYTOKINE PROFILE OF T-LYMPHOCYTES FROM PERIPHERAL BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND OUT-HOSPITAL PNEUMONIA

L.O. Yashyna, N.O. Skorokhodova, S.O. Cherenko, O.I. Shpak

SUMMARY. In 20 patients with newly detected pulmonary tuberculosis with negative sputum smear, 20 patients with out-hospital pneumonia and 10 healthy volunteers were determined TNF- β , IL-2, 4, 6 та IFN- γ in blood and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) with standard commercial sets for direct immune-ferment analysis. In BAL the level of proinflammatory cytokines (except IFN- γ) was higher in comparison with blood in both groups of patients. Cytokine profile of T-lymphocytes from peripheral blood and BAL in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia was different, that can be used as differential diagnostic criteria. For patients with pneumonia was typical a significant increase of the level of cytokines of Th2 lymphocytes IL-6 and IL-4, in patients with tuberculosis – cytokines of Th1 lymphocytes TNF- β та IL-2.

Key words: pulmonary tuberculosis, pneumonia, cytokines.